

·论著·

HPV E6/E7 mRNA 检测对 HPV16/18 DNA 阳性患者的分流价值

王 意¹, 李子珊¹, 雷 雯², 黄淑君², 彭 盼³

(1.广东省妇幼保健院妇女保健科, 广东 广州 511400;

2.广东省妇幼保健院妇女儿童健康研究所, 广东 广州 511400;

3.广州市宝创生物技术有限公司, 广东 广州 511400)

摘要:目的 探讨 HPV E6/E7 mRNA 对 HPV16/18 DNA 阳性患者的分流价值。方法 收集 127 例 HPV16/18 DNA 阳性的核酸样本, 行 HPV E6/E7 mRNA 检测, 并结合宫颈液基细胞学(TCT)结果和病理诊断结果进行统计分析。结果 ①HPV E6/E7 mRNA 检出型别以单一感染为主, 占比 81.93%。年龄分布显示呈双峰状。②HPV E6/E7 mRNA 总阳性率为 65.35%, 且随着宫颈病变程度升高, HPV E6/E7 mRNA 阳性率升高。且 LSIL 组与炎症组, HSIL+ 组与炎症组阳性率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。③对 HPV 16/18 DNA 阳性者, 用细胞学进一步分流, 可以减少 65.35% 的阴道镜检查, 漏诊 44.83% 的 HSIL+; 采用 HPV E6/E7 mRNA 进行分流, 可以减少 34.65% 的阴道镜检查, 漏诊 10.34% 的 HSIL+; HPV E6/E7 mRNA 分流漏诊率低于 TCT 分流方法, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。④HPV16/18 DNA 阳性且细胞学检查为 \geq ASC-US 的患者, 经 HPV E6/E7 mRNA 分流, 可减少 11.36% 的阴道镜检查, 无漏诊 HSIL+。结论 HPV16/18 DNA 阳性者进一步用 TCT 联合 HPV E6/E7 mRNA 进行同步分流, 可以减少阴道镜检查, 同时降低 \geq ASC-US 的患者漏诊 HSIL+ 的风险。

关键词: HPV E6/E7 mRNA; HPV; TCT; 高级别鳞状上皮内瘤变

中图分类号: R737.33

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.18.010

文章编号: 1006-1959(2024)18-0057-08

Shunt Value of HPV E6/E7 mRNA Detection in HPV16/18 DNA Positive Patients

WANG Yi¹, LI Zi-shan¹, LEI Wen², HUANG Shu-jun², PENG Pan³

(1.Department of Maternal Health Care, Guangdong Maternal and Child Health Hospital, Guangzhou 511400, Guangdong, China;

2.Institute of Women and Children's Health, Guangdong Maternal and Child Health Hospital, Guangzhou 511400, Guangdong, China;

3.Guangzhou Baochang Biotechnology Co., LTD., Guangzhou 511400, Guangdong, China)

Abstract: Objective To investigate the value of HPV E6/E7 mRNA in the shunt of HPV16/18 DNA positive patients. Methods A total of 127 cases of HPV16/18 DNA positive nucleic acid samples were collected, and HPV E6/E7 mRNA was detected. The results were statistically analyzed in combination with the results of thinprepcytologic test (TCT) and pathological diagnosis. Results ①The HPV E6/E7 mRNA was detected by mainly single infection, accounting for 81.93%. The age distribution showed a bimodal shape. ②The total positive rate of HPV E6/E7 mRNA was 65.35%. With the increase of cervical lesions, the positive rate of HPV E6/E7 mRNA increased, while the positive rate of LSIL group and inflammation group, HSIL+ group and inflammation group was statistically significant ($P < 0.05$). ③As the HPV 16/18 DNA positivity triage test, Cytology at the ASC-US+ threshold could reduce colposcopy by 65.35%, but missed diagnosis of HSIL+ by 44.83%; whereas HPV E6/E7 mRNA could reduce the colposcopy by 34.65% ,and missed diagnosis of HSIL+ by 10.34%. As a triage test in HPV 16/18 DNA positivity patients, the missed diagnosis rate of HPV E6/E7 mRNA was lower than that of TCT ($P < 0.05$). ④As a triage test, in patients with HPV16/18 DNA positive and cytological grades \geq ASC-US, E6/E7 mRNA could reduce the colposcopy by 11.36% and none missed diagnosis of HSIL+. Conclusion TCT combined with HPV E6/E7 mRNA for synchronous shunt in HPV16/18 DNA positive patients can reduce colposcopy and the risk of missed diagnosis of HSIL+ in patients with \geq ASC-US.

Key words: HPV E6/E7 mRNA; HPV; TCT; High-grade squamous intraepithelial lesion

宫颈癌(cervical cancer)是女性常见的生殖道恶性肿瘤,2020年WHO颁布了《加速消除宫颈癌全球战略》,指出到2030年实现70%的女性在35岁和45岁之前进行高效宫颈癌筛查。2022年我国

发布《宫颈癌筛查工作方案》,提出应创新宫颈癌筛查模式,提高筛查质量和效率,2025年底应实现宫颈癌筛查早诊率达到90%以上。近年来多项指南均推荐HPV检测作为初筛方法,HPV16/18阳性者转诊

基金项目:广东省中医药局科研项目(编号:20221043)

作者简介:王意(1979.9-),女,河北保定人,硕士,副主任医师,主要从事宫颈癌及癌前病变的筛查与防治、阴道镜规范化检查与质控的研究

阴道镜,HPV 其他高危型阳性进行细胞学分流^[1-3]。但 HPV DNA 检测无法区分病毒的持续感染或一过性感染,易导致阴道镜过度转诊^[4,5];而宫颈液基细胞学(TCT)检测则存在诊断质量差异,漏诊率较高的问题^[5,6]。研究发现^[7-9],HPV E6/E7 mRNA 过表达是宫颈癌前病变的重要原因,检测 HPV E6/E7 mRNA 可以提高宫颈癌筛查特异度和阳性预测值。本研究对收集的 HPV16/18 DNA 阳性病例进行 HPV E6/E7 mRNA 检测,并将检测结果同 TCT 及病理诊断结果进行分析,探讨 HPV E6/E7 mRNA 对 HPV16/18 DNA 阳性患者的分流价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集广东省妇幼保健院 127 例 HPV16/18 DNA 阳性的核酸样本,其中单一 HPV16 型感染 72 例,单一 HPV18 型感染 20 例,HPV16+18 型双重感染 7 例,HPV16+18 型+HPV 其他型别多重感染 1 例,HPV16 型+HPV 其他型多重感染 19 例,HPV18 型+HPV 其他型多重感染 8 例。患者年龄 23~65 岁,平均年龄(41.07±12.36)岁。病理诊断为炎症者 62 例,低度鳞状上皮内瘤变(LSIL)者 36 例,高度鳞状上皮内瘤变(HSIL)者 26 例,宫颈恶性肿瘤 3 例;TCT 结果为未见上皮内病变细胞和恶性细胞(NILM)者 83 例,无明确诊断意义的非典型鳞状上皮细胞(ASC-US)者 18 例,LSIL 者 12 例,不能排除高度鳞状上皮内病变的非典型鳞状细胞(ASC-H)者 3 例,HSIL 者 11 例。纳入标准:同时具有 HPV DNA 检测结果、TCT 检查结果及病理诊断结果;核酸样本-60℃以下保存不超过 6 个月。排除标准:酸样本量不足以进行 HPV E6/E7 mRNA 检测。

1.2 方法

1.2.1 试剂及设备 HPV E6/E7 mRNA 检测试剂由广州市宝创生物技术有限公司研发,设备为全自动医用 PCR 分析系统 SLAN-96,由上海宏石医疗科技有限公司生产。

1.2.2 HPV E6/E7 mRNA 检测 取出各检测试剂,平衡至室温,待完全解冻后充分混匀各组分。取引物探针工作液 2 μl、酶混合液 4 μl、逆转录酶混合液 1 μl、DEPC 水 8 μl,充分混匀后按 15 μl/孔分装到 PCR 管中,加入 5 μl 核酸样本,盖紧 PCR 管盖,转移至 SLAN-96 荧光 PCR 仪中进行扩增。扩增程序为:55℃ 10 min,1 个循环;95℃ 3 min,1 个循环;95℃ 10 s,61℃ 35 s(收集信号)、69℃ 15 s,48 个循环;95℃ 15 s,45℃ 20 s,35℃ 20 s,25℃ 30 s,1 个循环;25℃ 逐渐升温至 70℃,升温过程收集信号。检测完成后,分析 HPV E6/E7 mRNA 检测结果。

1.2.3 HPV E6/E7 mRNA 分型 HPV E6/E7 mRNA 检测试剂采用 MPA (Multiplex Probe Amplification) 技术实现一管内同时检测 14 种 HPV E6/E7 mRNA。MPA 技术核心是由不完全互补的寡核苷酸对组成,其中一条寡核苷酸(THO)与目的序列完全互补,并标记有荧光基团和淬灭基团,另一条寡核苷酸(PCO)与 THO 部分互补,THO 与 PCO 组合形成特定 Tm 值的熔解峰,见图 1^[9]。当样本为阳性时,THO 与目的序列杂交,被 Taq 酶剪切消耗,与 PCO 组合形成的熔解峰信号强度会减弱。而阴性质控无阳性模板,THO 不会被消耗,可以与 PCO 组合形成较强信号的熔解峰。通过在特定 Tm 值范围内的阴性质控熔解峰与样本熔解峰的信号值差值来识别 HPV E6/E7 mRNA 阳性型别,见图 2。PCO 可以设计不同的长度和不同的错配碱基,与 THO 组合后可在同一个荧光通道形成 5~6 种不同 Tm 值的熔解峰,即一个荧光通道可实现 5~6 种分型,THO 又可以标记不同的荧光基团,3 个荧光通道(FAM./HEX/ROX)即可实现 14 种 HPV E6/E7 mRNA 的分型检测,见图 3~图 5。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析,计数资料用(n)和(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

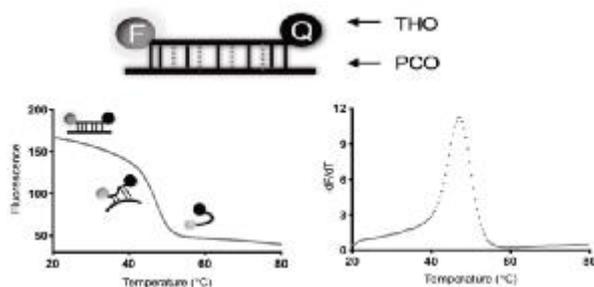


图1 MPA 技术原理

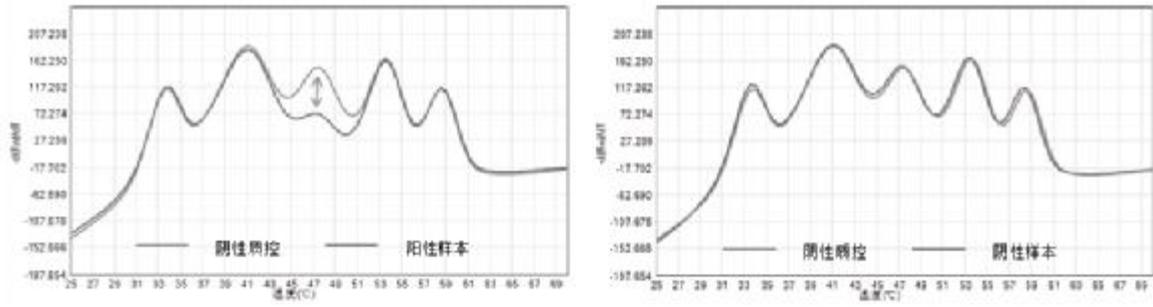


图 2 结果判读方法

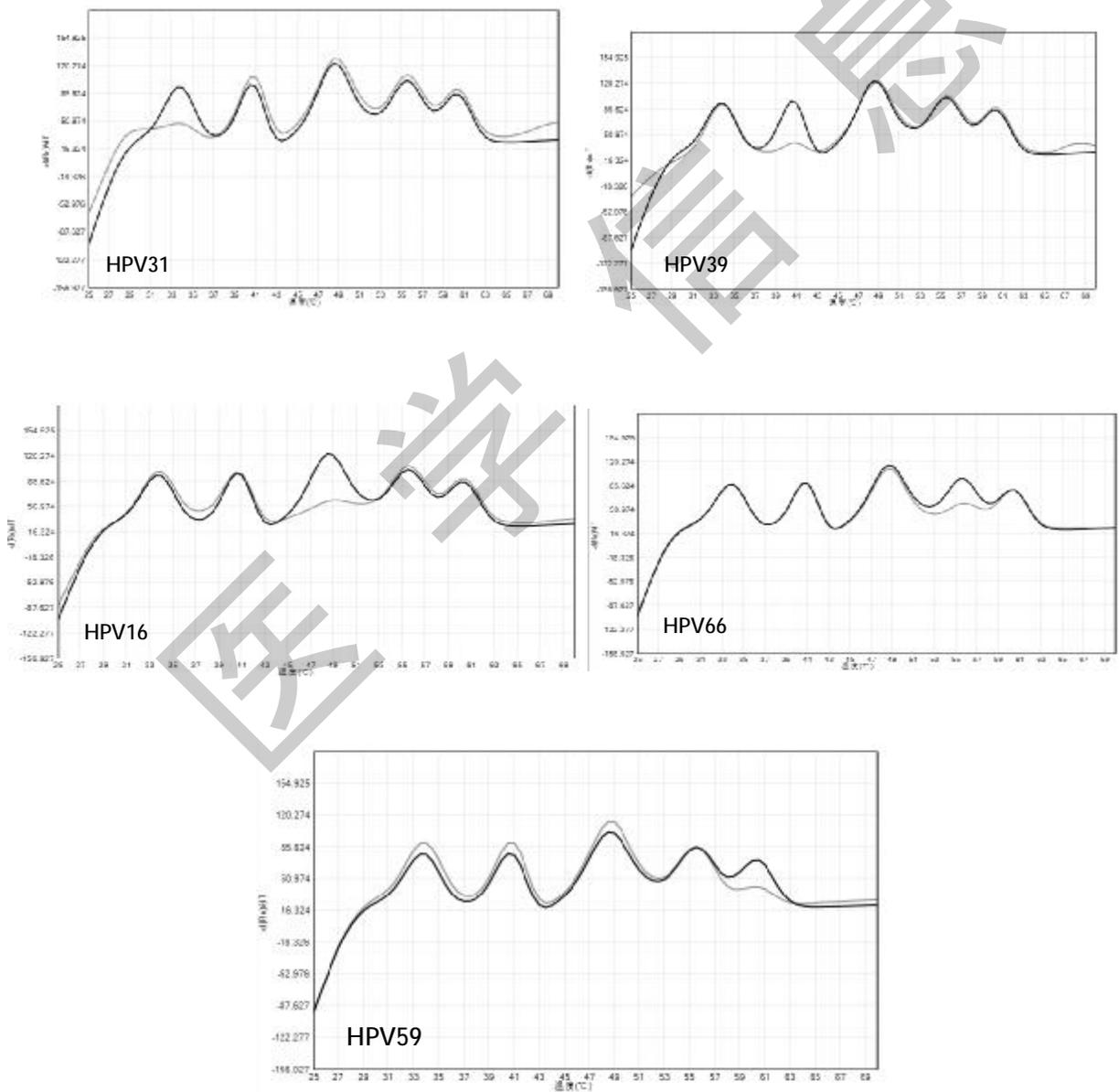


图 3 FAM 通道分型结果

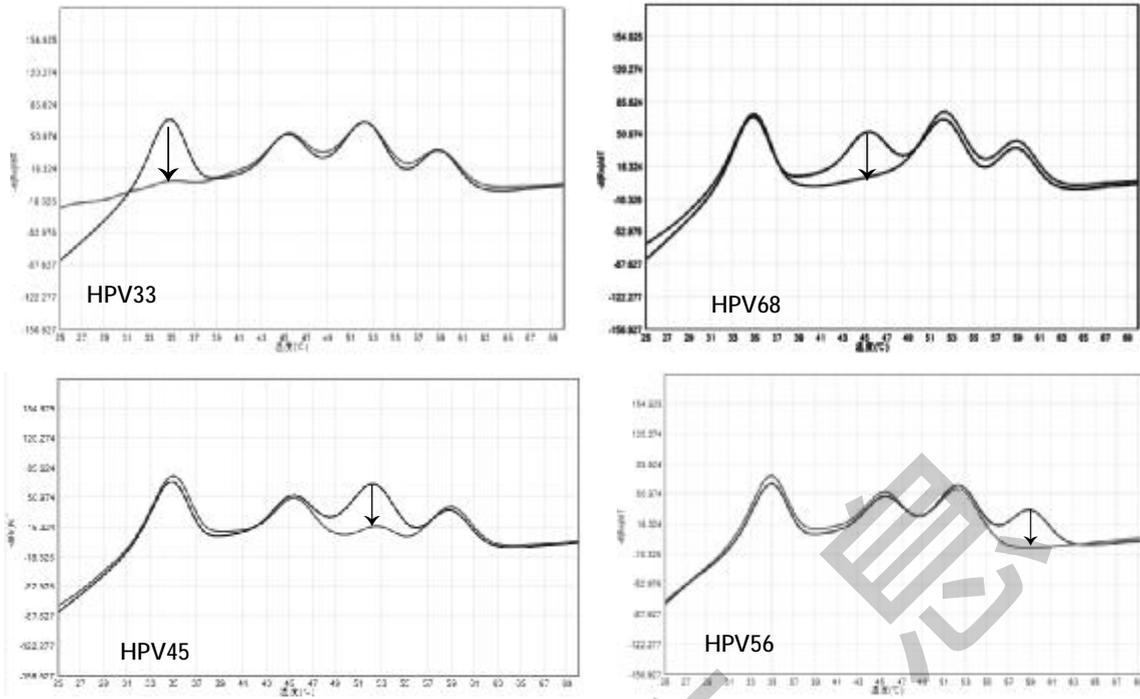


图 4 HEX 通道分型结果

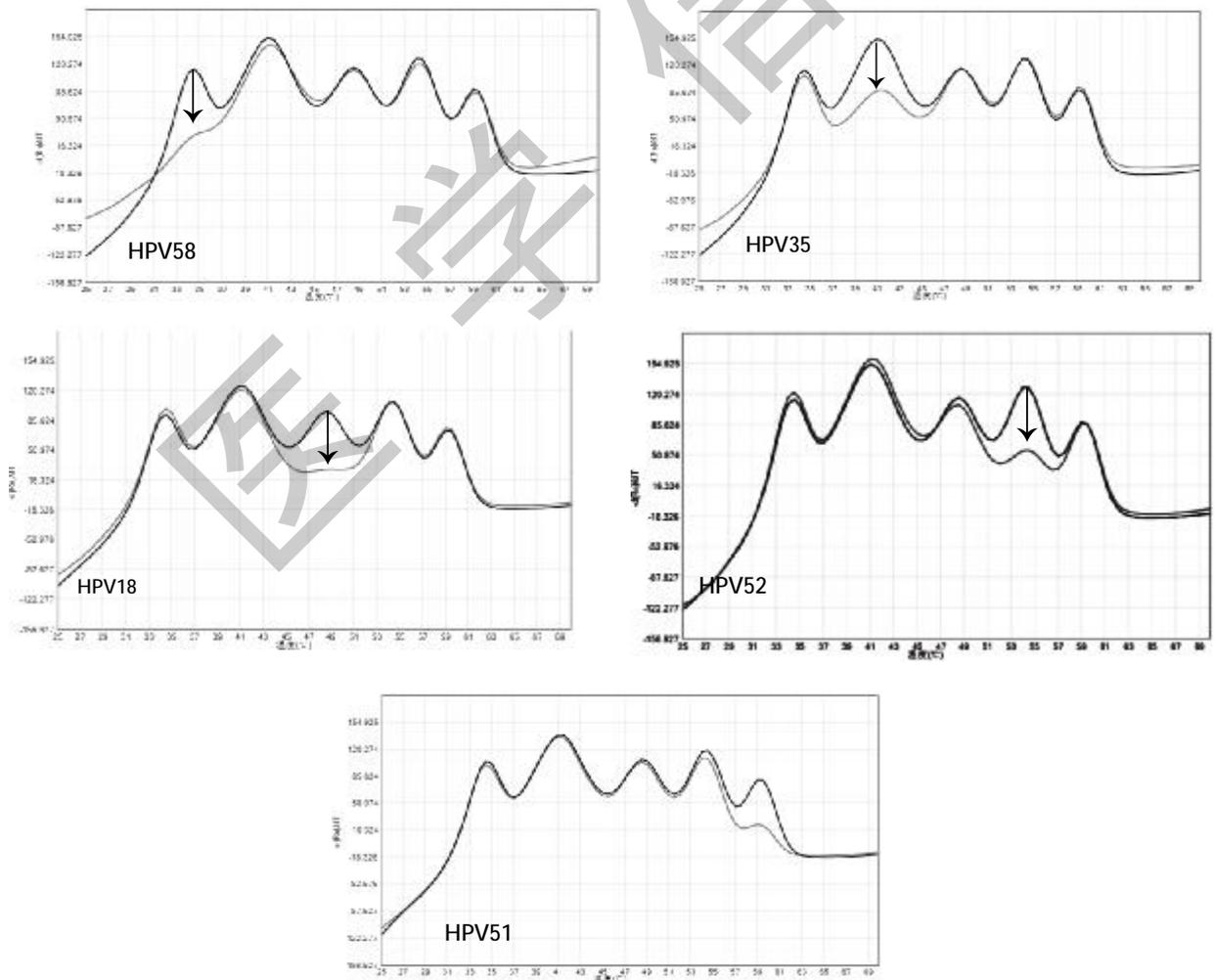


图 5 ROX 通道分型结果

2 结果

2.1 HPV E6/E7 mRNA 检出率 本研究检测试剂可对 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 共 14 种型别的 E6/E7 mRNA 进行分型检测,除 HPV45、59、66 三种型别未检出外,其他型别均有检出,其中 HPV16 型检出最多,占比 74.70%(62/83),其次是 HPV18 型,占比 18.07%(15/83),见图 6。83 例 HPV E6/E7 mRNA 阳性样本中以单一感染为主,占比 81.93%(68/83),其次是两重感染,占比 13.25%(11/83),三重感染和四重感染也有检出,分别占比 3.61%(3/83)和 1.20%(1/83),见图 7。

2.2 不同年龄组 HPV E6/E7 mRNA 检出率比较 <30

岁组、≥50 岁组女性 HPV E6/E7 mRNA 阳性率均高于 30~49 岁年龄组女性,即呈现“双峰”模式,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.3 不同病理分级 HPV E6/E7 mRNA 阳性检出率比较 HPV E6/E7 mRNA 总阳性率为 65.35%(83/127),随着宫颈病变程度升高,HPV E6/E7 mRNA 阳性率升高;LSIL 组与炎症组的阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.63, P<0.05$);HSIL+组与炎症组的阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2=14.22, P<0.05$);HSIL+组与 LSIL 组的阳性率比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.29, P>0.05$),见表 2。

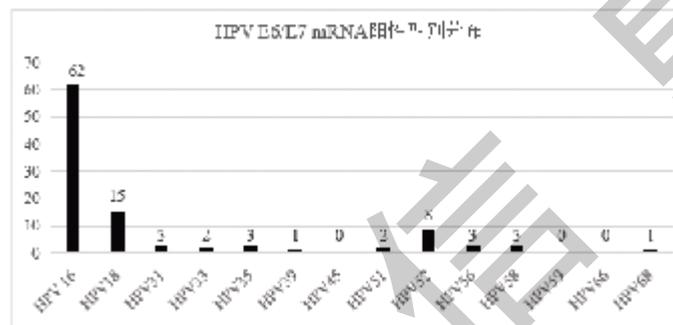


图 6 HPV E6/E7 mRNA 阳性型别分布

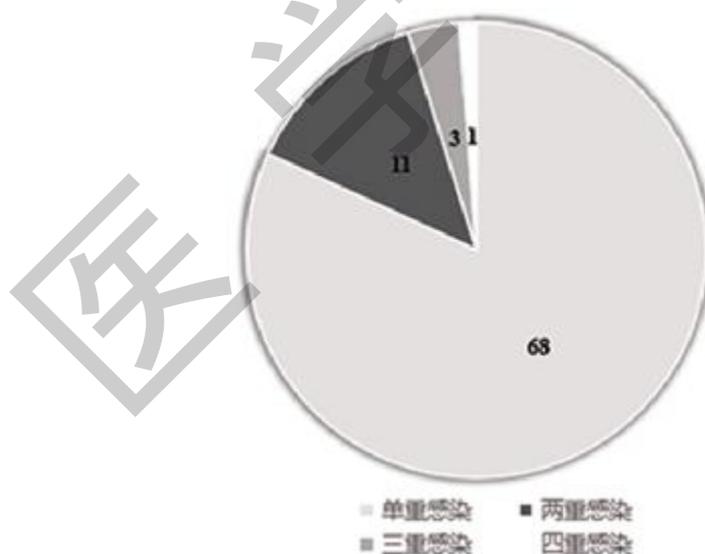


图 7 HPV E6/E7 mRNA 多重感染情况分布

表 1 不同年龄组 HPV E6/E7 mRNA 阳性检出率比较(n,%)

年龄段	n	HPV E6/E7 mRNA 阳性数	阳性率
<30 岁	20	14	70.00
30~49 岁	84	53	63.10
≥50 岁	23	16	69.57
合计	127	83	65.35

表 2 不同病理分级 HPV E6/E7 mRNA 阳性检出率比较(n,%)

病理分级	HPV E6/E7 mRNA 阳性数	阳性率
炎症	30	48.39
LSIL	27	75.00
HSIL+	26	89.66
合计	83	65.35

2.4 HPV16/18 DNA 阳性者的 TCT 和 HPV E6/E7 mRNA 检测结果情况 HPV16/18 DNA 阳性且 TCT 检查为 NILM 的患者中共 39 例 HPV E6/E7 mRNA 阴性,而 HPV E6/E7 mRNA 阴性者中仅有 3 例病理检查结果为 HSIL+。HPV16/18 DNA 阳性且 TCT 检查为 ASC-US/LSIL 组的患者中共 5 例 HPV E6/E7 mRNA 阴性,且 5 例 HPV E6/E7 mRNA 阴性病理检查均为炎症/LSIL。HPV16/18 DNA 阳性且 TCT 检查为 ASC-H/HSIL 患者,HPV E6/E7 mRNA 检测均为阳性,见表 3。

2.5 HPV16/18 DNA 阳性患者分流价值 采用 TCT 对 HPV16/18 DNA 阳性者进一步分流,检查结果 \geq ASC-US 判断为阳性,则阳性率为 34.65%,即可以减少 65.35%的阴道镜转诊,此时临床灵敏度为 55.17%,即将会有 44.83%的患者漏诊 HSIL+。如选择 HPV E6/E7 mRNA 对 HPV16/18 DNA 阳性者进

行分流,阳性率为 65.35%,可以减少 34.65%的阴道镜转诊,此时临床灵敏度为 89.66%,漏诊率为 10.34%。HPV E6/E7 mRNA 分流漏诊率低于 TCT 分流方法,同时其阴道镜转诊可降低率也低于 TCT 分流方法,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。HPV16/18 DNA 阳性患者若同时采用 TCT 和 HPV E6/E7 mRNA 进行分流,TCT 检查为 NILM 组 HPV E6/E7 mRNA 阳性率为 53.01%,可减少 46.99%的阴道镜转诊,此时临床灵敏度为 76.92%,漏诊率为 23.08%。当 TCT 检查为 \geq ASC-US 时,HPV E6/E7 mRNA 阳性率为 88.64%,可减少 11.36%的阴道镜转诊,此时临床灵敏度为 100.00%,无漏诊 HSIL+ 的患者。采用 HPV E6/E7 mRNA 对 HPV16/18 DNA 阳性且 TCT 为 NILM 组的患者进一步分流,阴道镜转诊可降低率高于 HPV16/18 阳性且 TCT \geq ASC-US 组,但其漏诊率也高,见表 5。

表 3 HPV16/18 DNA 阳性者的 TCT 和 HPV E6/E7 mRNA 检测结果情况 (n)

TCT	病理诊断	n	HPV E6/E7 mRNA 阳性	HPV E6/E7 mRNA 阴性
NILM	HSIL+	13	10	3
	炎症/LSIL	70	34	36
ASC-US/LSIL	HSIL+	7	7	0
	炎症/LSIL	23	18	5
ASC-H/HSIL	HSIL+	9	9	0
	炎症/LSIL	5	5	0
合计	合计	127	83	44

表 4 HPV E6/E7 mRNA 和 TCT 对 HPV16/18 DNA 阳性分流价值比较 (%)

评价指标	阳性率	灵敏度	阳性预测值	临床特异性	阴性预测值
HPV E6/E7 mRNA	65.35	89.66	31.33	41.84	93.18
TCT	34.65	55.17	36.36	71.43	84.34
χ^2	23.954	8.626	0.331	17.472	2.041
P	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

表 5 不同 TCT 分级中 HPV E6/E7 mRNA 对 HPV16/18 DNA 阳性分流价值比较 (%)

TCT 分级	阳性率	灵敏度	临床特异性	阳性预测值	阴性预测值
NILM	53.01	76.92	51.43	22.73	92.31
\geq ASC-US	88.64	100.00	17.86	41.03	100.00
χ^2	16.124	4.121	9.258	3.221	0.413
P	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

高危型 HPV 持续感染是引发宫颈癌的根本原因。研究表明^[10],超过 99%的宫颈癌前病变和宫颈癌是由高危型 HPV 感染引起的,其中 HPV16/18 型占 70%左右。HPV 病毒是双链环状 DNA 病毒,分为 3 个功能区,其 E 区编码的 E6、E7 蛋白为其主要的致癌蛋白,可与宿主细胞的抑癌蛋白 p53 和 pRB 结合,使宿主细胞无限分裂不凋亡,进而引发癌变。

HPV 感染存在自限性,大约 67%的 HPV 感染在 1 年内被机体清除,超过 90%的感染在 2 年内清除^[11]。一过性感染阶段,HPV 病毒的 DNA 进入宿主细胞,处于游离状态,不表达或低表达 E6/E7 mRNA,一般不导致细胞恶性改变;当高危型 HPV 持续感染,HPV DNA 和人类基因组 DNA 发生整合,E6/E7 mRNA 大量表达,进而引发宿主细胞恶性改变,直至癌变^[11]。有研究显示^[12,13],与 HPV DNA 相比,检测 HPV E6/E7 mRNA 可以降低不必要的诊疗,节省筛查成本,使患者获益。2019 年美国阴道镜和宫颈病理学会(ASCCP)发布的宫颈癌筛查指南中也支持使用更高特异性的检测方法,其中包括 HPV E6/E7 mRNA^[2]。

不同型别 HPV 致癌风险存在差异,对 HPV 进行分型检测更具诊断价值。有文献报道^[14],HPV16、18、31、33 和 45 中 E6/E7 癌蛋白的表达是导致宫颈癌前病变和宫颈癌的主要原因。本研究在 127 例 HPV 16/18 DNA 阳性的核酸样本中共检出 HPV E6/E7 mRNA 阳性 83 例,其中 HPV16 型占比 74.70%(62/83),HPV18 型占比 18.07%(15/83),与文献报道的阳性型别检出趋势一致^[14]。进一步分析发现 HPV E6/E7 mRNA 阳性样本以单一感染为主,占比 81.93%(68/83),其次是双重感染,占比 13.25%(11/83),三重感染和四重感染分别占 3.61%(3/83)和 1.20%(1/83)。目前大多数文献并未对 HPV E6/E7 mRNA 进行分型检测^[15,16],本研究的分型检测有利于深入探讨不同型别 HPV E6/E7 的致病风险和临床价值,但由于本研究中多重感染病例数较少,故未对多重感染的意义进一步讨论。本研究结果发现,当宫颈病变由炎症逐渐升级为 LSIL、HSIL+时,HPV E6/E7 mRNA 检出率由 48.39%逐渐提高至 75.00%、89.66%,即 HPV E6/E7 mRNA 的阳性率随着宫颈病变加重而升高。2019 年一项研究显示^[17],HPV E6/E7 mRNA 在炎症组、LSIL、HSIL+组的阳性率依次为 44.52%、69.66%和 90.14%,本研究结果与之相近。

且本研究显示,HPV E6/E7 mRNA 与宫颈病变的病理分级相关,HPV DNA 检测仅证实了病毒的存在,而 HPV E6/E7 mRNA 则显示了致癌基因转录活性的增加,从而增加了该检测的预后价值,可以更好的评估宫颈病变风险。

目前指南推荐的宫颈癌筛查方案,对于初筛 HPV16/18 阳性者,即使 TCT 检查呈阴性,也建议行阴道镜检查^[1-3]。但这其中包含了部分一过性的 HPV16、18 型感染,造成资源浪费^[11]。有研究发现^[18],HPV16 DNA 阳性且 TCT 阴性的患者发生 HSIL+病变的风险为 9.5%,HPV18 DNA 阳性且 TCT 阴性的患者发生 HSIL+病变的风险为 5.9%。这些研究提示,HPV16/18 DNA 阳性直接转诊阴道镜,可能会导致过度诊疗,增加患者的经济和心理负担。鉴于此,针对 HPV16/18 DNA 阳性的患者,有必要进一步分流管理。本研究对 HPV16/18 型 DNA 阳性患者分别采用 TCT 和 HPV E6/E7 mRNA 进行分流,结果显示 TCT 分流可以减少 65.35%的阴道镜转诊,但同时会漏诊 44.83%的 HSIL+;HPV E6/E7 mRNA 分流可以减少 34.65%的阴道镜转诊,漏诊 10.34%的 HSIL+,提示 HPV16/18 型 DNA 阳性患者采用 TCT 或 HPV E6/E7 mRNA 方法进行分流,都可以减少阴道镜转诊,但同时也都会存在一定比例的 HSIL+漏诊。国外有研究发现^[19],HPV DNA 阳性患者采用 HPV E6/E7 mRNA 分流可以减少 63%的阴道镜转诊,漏诊率为 32%。其结果与本研究结果存在差异,可能的原因为本研究入组的样本为 HPV16/18 型 DNA 阳性,未包含 HPV 其他型阳性的样本。

为进一步探讨 HPV E6/E7 mRNA 的诊断分流价值,本研究同时采用 HPV E6/E7 mRNA 和 TCT 对 HPV16/18 DNA 阳性者进行分流,结果显示 HPV E6/E7 mRNA 对 NILM 组分流可以减少 46.99%的阴道镜转诊,但漏检 23.08%的 HSIL+;HPV E6/E7 mRNA 对 \geq ASC-US 组分流可以减少 11.36%的阴道镜转诊,且无漏检 HSIL+,表明 HPV16/18 DNA 阳性患者同时采用 TCT \geq ASC-US 和 HPV E6/E7 mRNA 进行分流,既可以减少阴道镜转诊,又降低宫颈 HSIL+的漏诊率,提升筛查的阳性预测值。王富伟等^[20]也对 HPV16/18 DNA 阳性患者进一步分流,发现 HPV E6/E7 mRNA 对 ASC-US/LSIL 组分流可以减少 34.1%的阴道镜转诊,但漏检 14.8%的 HSIL+,与本研究结果略有差异,分析原因可能是不同研究

间的TCT检查灵敏度存在差异。TCT检测易受采样、制片及医生诊断水平等因素的干扰,不同研究之间TCT灵敏度存在差异。另有研究发现^[21],HPV16/18型DNA阳性且TCT检查为NILM的患者,HPV E6/E7 mRNA分流后阳性预测值由21.62%提升到了40.54%,同样支持HPV E6/E7 mRNA对HPV16/18型DNA阳性患者的分流价值。

综上所述,HPV E6/E7 mRNA检测方法的特异性高于HPV DNA,可以用于HPV16/18型DNA阳性患者的分流,以减少不必要的阴道镜检查。HPV16/18 DNA阳性者用TCT联合HPV E6/E7 mRNA进行分流,可以减少阴道镜检查,同时降低 \geq ASC-US的患者漏诊HSIL+的风险。

参考文献:

[1]中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会专家委员会.中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识(一)[J].中国妇产科临床杂志,2017,18(2):190-192.

[2]Perkins RB,Guido RS,Castle PE,et al.2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors [J].J Low Genit Tract Dis,2020,24(2):102-131.

[3]Hu SY,Zhao XL,Zhang Y,et al.Interpretation of "WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition"[J].National Medical Journal of China,2021,101(34):2653-2657.

[4]Wang R,Guo XL,Wisman GB,et al.Nationwide prevalence of human papillomavirus infection and viral genotype distribution in 37 cities in China[J].BMC Infect Dis,2015,15:257.

[5]Zhao X,Zhao S,Hu S,et al.Role of Human Papillomavirus DNA Load in Predicting the Long-term Risk of Cervical Cancer: A 15-Year Prospective Cohort Study in China [J].Infect Dis,2019,219(2):215-222.

[6]魏丽惠.在中国实施子宫颈癌多元化筛查的策略[J].中国妇产科临床杂志,2015,16(1):1-2.

[7]Sharma B,Lakhanpal V,Singh K,et al.Evaluation of HPV E6/E7 mRNA Detection in Clinically Suspected Cases of Cervical Cancer with Abnormal Cytology: Time to Upgrade the Screening Protocols[J].Lab Physicians,2022,14(3):336-342.

[8]Origoni M,Cristoforoni P,Carminati G,et al.E6/E7 mRNA testing for human papilloma virus-induced high grade cervical intraepithelial disease (CIN2/CIN3): a promising perspective[J].E-cancermedicalscience,2015,9:533.

[9]Coquillard G,Palao B,Patterson BK.Quantification of intracellular HPV E6/E7 mRNA expression increases the specificity and positive predictive value of cervical cancer screening com-

pared to HPV DNA[J].Gynecol Oncol,2011,120(01):89-93.

[10]Breitenecker G.Cervical cancer screening: past - present - future[J].Pathologe,2009,30 Suppl 2:128-35.

[11]Karlson F,Muturi M,Muyabwa C,et al.The potential of RNA as a target for national screening of pre-cancer[J].J Public Health Afr,2018,9(3):866.

[12]Weston G,Dombrowski C,Harvey MJ,et al.Original research: Use of the Aptima mRNA high-risk human papillomavirus (HR-HPV) assay compared to a DNA HR-HPV assay in the English cervical screening programme: a decision tree model based economic evaluation [J].BMJ Open,2020,10(3):e031303.

[13]Bruno MT,Ferrara M,Fava V,et al.HPV genotype determination and E6/E7 mRNA detection for management of HPV positive women[J].Virol J,2018,15(1):52.

[14]Pérot P,Biton A,Marchetta J,et al.Broad-Range Papillomavirus Transcriptome as a Biomarker of Papillomavirus-Associated Cervical High-Grade Cytology [J].J Mol Diagn,2019,21(5):768-781.

[15]潘学景,任琛琛,杨立,等.HPV E6/E7 mRNA检测对ASCUS患者分流管理的随访研究[J].现代妇产科进展,2019,28(5):359-362.

[16]李晓林,刘莹,范俊,等.hrHPV E6/E7 mRNA检测用于宫颈癌联合筛查的横断面研究[J].现代妇产科进展,2016,25(10):739-743.

[17]刘孝敏,韩丽萍,孙嘉敏,等.宫颈癌临床筛查方法探究[J].肿瘤基础与临床,2019,32(5):405-409.

[18]Monsonogo J,Cox JT,Behrens C,Sandri M,et al.Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: data from the ATHENA trial [J].Gynecol Oncol,2015,137:47-54.

[19]Benevolo M,Vocaturro A,Caraceni D,et al.Sensitivity, specificity, and clinical value of human papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA assay as a triage test for cervical cytology and HPV DNA test[J].J Clin Microbiol,2011,49(7):2643-2650.

[20]王富伟,魏爱婷,郭风涛.人乳头状瘤病毒 E6/E7 mRNA检测对分流人乳头状瘤病毒 16/18 阳性病人的临床评价 [J].中国卫生检验杂志,2017,27(10):1445-1447.

[21]Li L,Zhang Q,Chen Y,et al.Role of E6/E7 mRNA in discriminating patients with high-risk human papilloma virus-positive associated with cytology-negative and atypical squamous cells of undetermined significance[J].Biomedical Research (India),2017,9(28):3986-3990.

收稿日期:2023-09-18;修回日期:2023-09-26

编辑/杜帆